

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 52-110835

(43)Date of publication of application : 17.09.1977

(51)Int.Cl.

A61K 31/165

A61K 31/19

A61K 31/22

A61K 31/24

A61K 31/165

A61K 31/19

A61K 31/22

A61K 31/24

(21)Application number : 51-026779

(71)Applicant : MICROBIAL CHEM RES FOUND

(22)Date of filing : 11.03.1976

(72)Inventor : UMEZAWA HAMAO
TAKEUCHI TOMIO
TAKAMATSU AKIRA
MORI TOSHIAKI(54) REMEDY FOR IMMUNOLOGICAL DISEASES CONTAINING BENZANILIDE
DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

(57)Abstract:

PURPOSE: Low-toxicity benzanilide derivatives useful for treating chronic allergic diseases which require continued administration for a long period, especially auto-immunological diseases.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of
rejection][Kind of final disposal of application other
than the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection][Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑨日本国特許庁
公開特許公報

⑩特許出願公開
昭52—110835

⑪Int. Cl. ²	識別記号	⑫日本分類	庁内整理番号
A 61 K 31/165	ABC	30 G 126.21	7432—44
	ABF	30 G 128.11	7432—44
A 61 K 31/19	ABC	30 G 128.121	7432—44
	ABF	30 G 127.1	7432—44
A 61 K 31/22	ABC	30 H 211	5727—44
	ABF	30 H 23	5727—44
A 61 K 31/24	ABC		
	ABF		

⑬公開 昭和52年(1977)9月17日

発明の数 1
審査請求 有

(全 12 頁)

⑭ベンズアニリド誘導体を有効成分とする免疫
疾患治療剤

⑮特 願 昭51—26779

⑯出 願 昭51(1976)3月11日

⑰発 明 者 梅沢浜夫
東京都練馬区豊玉北4丁目23番
地

⑱発 明 者 竹内富雄
東京都品川区東五反田5—1—
11

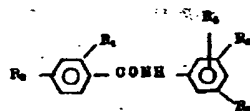
⑲出 願 人 財団法人微生物化学研究会
東京都品川区上大崎3丁目14番
23号

⑳代 理 人 弁理士 矢野武 外1名
最終頁に続く

発 明 の 名 称
ベンズアニリド誘導体を有効成分と
する免疫疾患治療剤

特許請求の範囲

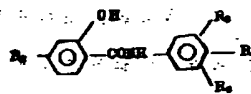
1 次の一様式



【式中、 R_1 は水素原子、又は $-O-C(=O)-I$ (I は低級アルキル基、又はフェニル基を示す)、 R_2 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、又はフェニル基を示す。また、 R_1 及び R_2 は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基又は低級アルキル基を示し、 R_3 は2'位又は4'位のいずれかに置換した水素原子又は低級アルキル基、 $-O-C(=O)-I$ (I は上記で示すものと同じ意味をもつ)又は $-O-C(=O)OOR$ を示す)で置換されるベンズアニリド

誘導体を有効成分として、その1種又は2種以上に不活性な製剤用担体を加え又は加えずしてなる免疫疾患治療剤。

2 次の一様式

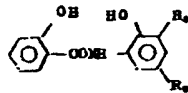


【式中、 R_1 は水素原子、ハロゲン原子、トリフクロメチル基又は低級アルキル基を示し、 R_2 及び R_3 は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基又は低級アルキル基を示す。 R_4 は水素原子、低級アルコキシ基、 $-O-C(=O)OOR$ 又は $-O-C(=O)-I$ (I は低級アルキル基又はフェニル基を示す))で置換されるベンズアニリド誘導体を有効成分として含有する特許請求の範囲第1項記載の免疫疾患治療剤。

2, 3', 5'-ジクロロ-2, 4'-ジヒドロキシベ

ンズアニリドを有効成分として含有する特許請求の範囲第2項記載の免疫疾患治療剤。

6 次式



(式中、 R_4 及び R_5 は水素原子、ハロゲン原子及び炭素数1乃至4の低級アルキル基を示す)で表わされるベンズアニリド誘導体を有効成分として含有する特許請求の範囲第1項記載の免疫疾患治療剤。

7 3',5'-ジクロロ-2,2'-ジヒドロキシベンズアニリドを有効成分として含有する特許請求の範囲第4項記載の免疫疾患治療剤。

8 免疫疾患治療剤が自己免疫疾患治療剤である特許請求の範囲第1項又は5項記載の免疫疾患治療剤。

10 有効成分のベンズアニリド誘導体を1~20重量%含有する軟膏剤である特許請求の範囲第1項又は5項又は8項記載の免疫疾患治療剤。

11 有効成分のベンズアニリド誘導体を1~20重量%含有する坐剤である特許請求の範囲第1項又は5項又は8項記載の免疫疾患治療剤。

9 発明の詳細な説明

本発明は種々の免疫応答抑制作用を有するベンズアニリド誘導体を含む免疫疾患治療剤に関し、更に詳しくは免疫学的疾患及び免疫学的反応の調与する炎症疾患に対し、治療効果を有するベンズアニリド誘導体を有効成分とする免疫疾患治療剤に関する。

本発明者らは先にベンズアニリド系化合物のうち、ヒスタリン脱炭酸酵素の活性を強く阻害するものを見出し、これらの化合物が抗炎症作用を示すことから、医薬としてアレルギー症の治療、胃液分泌抑制、抗炎症、解熱等の治療剤として有効

1 免疫疾患治療剤が多発性硬化症(MS)治療剤である特許請求の範囲第1項又は5項記載の免疫疾患治療剤。

2 免疫疾患治療剤が皮膚アレルギー治療剤である特許請求の範囲第1項又は5項記載の免疫疾患治療剤。

3 皮膚アレルギー治療剤が接触性アレルギー治療剤である特許請求の範囲第5項記載の免疫疾患治療剤。

12 投与単位形態あたりの投与量が10~500mgである特許請求の範囲第1項又は5項又は8項又は10項の免疫疾患治療剤。

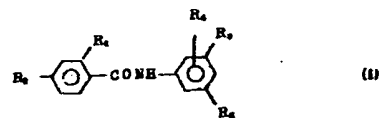
13 製剤の投与形態が錠剤である特許請求の範囲第10項記載の免疫疾患治療剤。

14 製剤の投与形態がカプセル剤である特許請求の範囲第10項の免疫疾患治療剤。

15 製剤の投与形態が注射剤である特許請求の範囲第10項の免疫疾患治療剤。

であることを発見し、これらの製造方法に関する特許として、特願昭47-37585、48-19899、48-44922、48-45998、48-72451、48-140111を出願した。

本発明者らは上記及び上記以外の化合物を含む一連のベンズアニリド誘導体の薬理作用につき更に検討をおこなった結果、これら化合物のうち次の一般式(II)



(式中、 R_1 は水素基、又は $-O-C(=O)-Y$ (Y は低級アルキル基、又はフェニル基を示す)、 R_2 は水素原子、又は低級アルキル基、フッ素置換低級アルキル基、又はハロゲン原子を示す。 R_4 及び R_5 は水素原子、ニトロ基、低級アルキル基又はハロゲン原子を示し、 R_6 は2'又は4'位に置換された水素基、低級アルコキシ基、又は $-O-C(=O)-Y$ (Y は上記で示すもの)と

同じ意味をもつ)、又は $-O-CH_2COOH$ を示す)で示される化合物が強い免疫応答抑制作用を示し、種々の免疫学的反応に伴うアレルギー症状を抑制する効果をもつことを見出した。

従来、移植手術及び自己免疫疾患等の治療に用いられる免疫抑制剤としては、シクロホスファミド、アザチオプリン、メーゾルカプトプリン等の抑制作用をもつ化合物が知られ、又マイトマイシン、ビームマイシン等の広範囲抗生物質が知られているが、それらの作用は主として細胞毒に基づくものであり、又副産物的にはステロイド剤も用いられているが、これらはいずれも長期連続投与では重篤な副作用が現われるため長期の連続投与が必要とされる自己免疫疾患等の治療としては適当とはいえない。

これに対し本発明の免疫疾患治療剤の主要成分である一般式(1)で示される化合物は、これら公知のものとは異なりその作用は細胞毒性に基づくもので

したときの腫瘍の増大を比較することにより証明される。

例えば、第1図にBRBC腫瘍により誘発される遅延型アレルギー反応に対する化合物(1)の効果を示し、実験1は免疫時における投与結果を、実験2は誘発時における投与結果を、左に腹腔内注射、右に経口投与の結果を示す。第1図に示した様に誘発時(day 4)に化合物(1)を投与したものは腫瘍及び経口のいずれの投与でも足腫瘍が抑えられ、特に1mg/kg(10-20mg/kg)の投与では完全にこれを阻止した。しかし、免疫時(day 0)に投与したものはその抑制は弱い。又は殆んどみられない。

一般式(1)で示される主たる化合物についてその1mg/kgを免疫時及び誘発時に腹腔内投与したときの足腫瘍の抑制率を第1表に示す。

なお、本表には後述する1次抗体産生抑制効果もまとめて示されている。

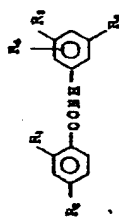
はなく、極めて毒性の少ない化合物であって、長期の連続投与を必要とする慢性アレルギー性疾患、特に自己免疫疾患を治療する薬剤の活性物質として極めて有用であり、本発明薬剤は活性成分として上記一般式(1)で示されるベンズアニリド誘導体の1種又は2種以上に常用の不溶性薬剤用担体を加え又は加えない組成物である。



一般式(1)で示される化合物の薬理作用は以下の試験結果から明らかにされた。

<薬理試験>

本発明の化合物の遅延型アレルギー反応に対する抑制効果は、例えば Lagrange (Lagrange, P. H. et al. J. Exp. Med. 139, 525 (1974)) の方法により、BRBCをアジュバントなしにマウス腹腔足腫に皮下注射して免疫した後、4日後に他方の足腫に抗原BRBCを接種して誘発される足腫瘍を24時間後に測定し、免疫時(day 0)に化合物(1)又は誘発時(day 4)に化合物(1)に化合物(1)を投与

上記の遅延型アレルギー反応に対する抑制作用が非特異的な消炎効果によるものでないことは、カラグニン浮腫に対し強い抑制効果を示すフェリリン、メフェナム酸、インドメタシン等の薬物1mg/kgを投与した場合、上記遅延型アレルギー反応は殆んど抑制されず、又ロイペプタン、ベブス、メチン、サモスタテン等のプロテアーゼ阻害活性を有する物質を投与した場合にも抑制がみられないことから明らかである。



化合物 名	置 換 基				R ₂	減量したモノマーの割合 (%)	熱分解收率 (%)	1 次炭化生成物中の炭素 (%)
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄				
1	OH	H	Cl	4'-OH	Cl	-	++	++
2	OH	H	Cl	4'-OH	Cl	-	++	++
3	OH	H	Cl	4'-OCH ₃	Cl	-	++	++
4	OOCCH ₃	H	Cl	4'-OOCCH ₃	Cl	-	++	++
5	OOCCH ₃ CH ₃	H	Cl	4'-OOCCH ₃ CH ₃	Cl	-	++	++
6	OOC- 	H	Cl	4'-OOC- 	Cl	-	++	++
7	OOCCH ₃	H	Cl	2'-OOCCH ₃	Cl	-	++	++

化合物	置換基						遊離了レザン—残基内		1次級体数	生物作用
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	交差数	融解温度		
8	COOCH ₃	H	Cl	4'-OH	Cl	Cl	-	-	+	+
9	OH	H	Cl	4'-OCH ₃ COOCH ₃	Cl	Cl	-	-	++	-
10	OH	H	F	4'-OH	Cl	Cl	-	-	++	+
11	OH	CH ₃	Cl	4'-OH	Cl	Cl	++	++	-	+
12	OH	H	Br	4'-OH	Br	Br	++	++	+	-
13	OH	H	Br	2'-OH	Br	Br	++	++	+	-
14	OH	H	Br	4'-OCH ₃ CH ₃	Br	Br	++	++	+	-
15	COOCH ₃ CH ₃	H	Br	2'-COOCH ₃ CH ₃	Br	Br	++	++	+	-
16	OH	CH ₃	Br	4'-OH	Br	Br	++	++	+	-
17	OH	H	F	4'-OH	Cl	Cl	-	-	++	++
18	OH	Cl	Cl	4'-OCH ₃	F	F	-	-	++	+
19	OH	H	CH ₃	2'-OH	Cl	Cl	-	-	++	+
20	OH	H	Cl	2'-OH	CH ₃	CH ₃	-	-	++	+
21	OH	H	NO ₂	2'-OH	NO ₂	NO ₂	++	++	+	-
22	OH	H	Cl	4'-OH	H	H	-	-	++	++

化合物	置換基						置換したベンゼン環の作用		1次試体の生物作用
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	無置換化合物	置換化合物	
23	OH	H	H	O, 1, 2'-OH	H	H	-	-	++
24	OH	H	H	4'-OCH ₃ , OH	H	H	-	++	+
25	OOCCH ₃	H	H	2'-OOCCH ₃	H	H	-	+	+
26	OH	H	H	4'-OH	H	H	-	++	++
27	OH	H	H	4'-OCH ₃	H	H	-	++	++
28	OH	H	H	4'-OCH ₃	H	H	-	++	++
29	OH	CH ₃	H	4'-OCH ₃	H	H	-	++	++
30	OH	CH ₃	H	4'-OCH ₃	H	H	+	++	+
31	OH	F	H	4'-OCH ₃ , OH	H	H	-	++	++
32	OOCCH ₃	CH ₃	H	4'-OCH ₃	H	H	-	+	-

U-35	-
25-60	+
30-75	++
75-90	+++

附錄

更に、本発明による化合物の免疫疾患に対する効果は実験的アレルギー性胸骨腫瘍 (BAE) に対する顕著な免疫抑制及び治癒効果によっても実証される。即ち、体重約 300 g のヘルモットに腫瘍形成成分である癌毒性蛋白 (BP) を膀胱抗原として Freund の完全アジュバンドと共に接種すると、10日目より顕著な体重減少と麻痺症状を起して死亡するが、BP抗原接種後5日目より21日まで化合物-1を10mg/ヘルモット毎日1回腹腔内投与した場合には、5例中1例は全く発症せず、他の4例は16~18日目より後肢麻痺をきたしたが間もなく麻痺症状は消失し、化合物-1の投与を中止した後にも再発はみられず完全に治癒した。

この結果を図 2 図に示す。

第2図はセルモットのEAEに対する化合物-1の発症抑制効果を示す図であり、图中○は急性マヒ、●は両後肢マヒ、◎は前肢にも及ぶマヒ、⊙は四肢マヒ、⊖は死亡、PCAはフロインドの完全ブツ。

バンド (Freund's Complete Adjuvant)、BPは造蛋性蛋白を示す。

又、ジニトロクロルゲンゼン (DNOB) によって惹起されるモルモットの過敏アレルギー反応は、誘発時に化合物-1を投与することにより有意に抑制される。

モルモットの耳殻皮膚面に 10% DNOB アセトン溶液 0.1ml を塗布して感作し、14日後に感作モルモットの側腹部を脱毛した後、0.1% DNOB アセトン溶液を塗布すると、24時間後に塗布部位に腫瘍を発生、及び腫瘍が現われる。

誘発前 48、24 及び 25 時間前に化合物-1をそれぞれ 100mg/kg を腹腔内投与し、誘発後 24 時間目の皮膚反応を観察し、次の判定基準により比較した。その結果を第 2 表に示す。

第 2 表 DNOB に対する過敏アレルギー抑制効果

化合物 Ⅵ	皮膚反応		
	1	2	3
無投与群	+++	+++	+++
-1	+	+	++
-2	+	++	++

+++ 強い発赤と軟腫をともなう腫脹

++ 明らかな発赤と軽度の腫脹

+

± 点在する発赤

- 変化なし

又、体質性抗体の阻与する即時型アレルギーであるマウスの全身性アナフィラキシー試験に於いて、免疫時又は誘発時に上記一般式Ⅱで示される活性物質を投与するとき、アナフィラキシーショック症状の強い抑制効果が認められる。即ち、卵白アルブミン 100mg を Freund 完全アジュバンドと混和し、均一な懸濁液として ddY 系マウスの皮下に注射し、4ヶ月後に以下の試験に供した。

この方法によって感作されたマウスは、卵白ア

ルブミン 100mg を腹腔内に投与するとき、75-40 分後にショックを併発して死亡する。

第 3 表Ⅲは化合物-1を免疫時に投与した場合のショック抑制効果を知る、その結果を示したものである。

第 3 表Ⅳは代表的な化合物について誘発前に投与した場合の結果を示す。

第 3 表Ⅲ マウスのアナフィラキシーショック抑制効果

化合物-1 の投与量	動物Ⅵ					
	1	2	3	4	5	6
0.25mg/マウス	18	21	22	SV	SV	SV
1.0mg/マウス	22	25	30	SV	SV	SV
対照区	16	25	27	30	33	37

(注) 化合物-1を免疫時に腹腔内投与

第 3 表Ⅳ

化合物Ⅵ	動物Ⅵ				
	1	2	3	4	5
-1	35	SV	SV	SV	SV
-2	18	35	SV	SV	SV
-12	SV	SV	SV	SV	SV
-27	SV	SV	SV	SV	SV
対照区	15	18	18	30	SV

(注) 化合物を誘発前 5 及び 25 時間 1mg/マウス腹腔内投与
SV はショック後生存したマウス数はショック誘発後、死亡までの時間例を示す。

第 3 表Ⅲ及びⅣに示す様に、対照群がいずれも誘発注射後に強いショック症状を示して死亡するのに対し、一般式Ⅱの化合物を投与したものはいずれも高い生存率を示している。

又、一般式Ⅱで示される化合物はモルモットを用いた全身皮膚アナフィラキシー (POA) の抑制作用を示す。即ち、卵白アルブミンと Freund 完全アジュバンドを混合したものを懸濁してモルモットを免疫し、得られた抗血清を用いて PAO 反応に対する化合物⁽¹⁾の作用を検討した。各動物の抗血清を 0.1ml ずつ正常モルモット皮内に塗布し、同時に 50mg/kg の化合物⁽¹⁾を腹腔内に投与した。4 時間後、5mg の卵白アルブミンとエグザンスブルー溶液を腹腔内に注射し、30 分後抗血清注射部位の青色斑の大きさをノギスで測定した。10mm の青色

量を示す抗血清の最大希釈倍数を end point とすると、第4表に示す様に化合物-1, -2, -12, -27を投与したモルモットでPCA反応の抑制がみられた。

第4表 モルモットPCA抑制効果

化合物系	腹腔内投与 (100mg/kg)	抗血清の最大希釈率	
		腹腔内投与 (50mg/kg)	
		実験1	実験2
対照区	1060	1024	1558
-1	548	64	515
-2	736		
-12	548		
-27	284		

一般式(II)で示された化合物の1次抗体産生に対する抑制作用は、例えば、羊の赤血球 (SRBC) を抗原として ddY 系マウスに腹腔内注射して免疫を施し、同時に一般式(II)で表わされる活性物質を腹腔内注射又は経口投与し、4日後にその脾臓を取り出し、その抗体産生細胞数を測定することにより証明される。

脾臓細胞培養を用いた *in vitro* の1次抗体産生系において、化合物-1の添加により抗体産生細胞数は有意に減少するが、培養系中の有核細胞数及び Viable cell counts には減少がみられないことから上記の抗体産生抑制は細胞毒性によるものでないことが確認された。

第1表に一般式(II)で表わされるベンズアニリド誘体をそれぞれ 1mg/マウス腹腔内に投与し、上記の方法により求めた1次抗体産生抑制率を示す。

<毒性>

本発明の化合物の毒性は一般に甚だ低く、これらの化合物をマウスの腹腔内に1回投与した際の急性毒性 (LD_{50}) はいずれも 1000mg/kg 以上である。代表的な化合物について LD_{50} 値を示すと次の通りである。

即ち、SRBC 10^6 個をマウスに腹腔注射して免疫を施し、同時に 1mg, 0.25mg, 0.0625mg, 0.0156mg/マウスの各量の化合物-1 (第1表参照) を腹腔内注射して4日後、脾臓細胞の抗体産生細胞数を Jerne の方法により検討した。

その結果は第1図に示すように、各量の化合物-1の投与により抗体産生細胞数の減少を示し、マウスのSRBCに対する1次抗体産生の抑制がみられた。しかし、同様の方法による2次免疫時の抗体産生抑制効果は化合物-1においては認められない。

第5図は、マウスの1次抗体産生に対する化合物-1の抑制効果を示すグラフであり、化合物-1を投与しない場合の抗体産生細胞数 (1.62×10^5 /脾臓) を100とし、化合物-1の各投与量に対する抗体産生細胞数の比率で示した。投与量の増加につれて抑制の増強がみとめられる。更に Michell, Dutton (J. Exp. Med. 124, 423 (1967)) の方法によるマウス

第5表

化合物系	LD ₅₀ (mg/kg)
1	2400
2	2500
6	2000
7	>3000
12	1100
13	1200
15	2200
19	1600
23	1550
25	2500
27	>3000
28	2800
29	2500
30	2400

化合物-1のマウス経口投与では、 LD_{50} 5600mg/kg 以上ラットを用いた場合は、腹腔内投与 2200mg/kg、経口投与では 4200mg/kg 以上で毒性は極めて少ない。又、化合物-1及び化合物-2をラットに對し、経口及び腹腔内投与で 125, 50, 200mg/kg、それぞれ1ヶ月連続投与した場合にも異常は全く認められなかった。

前述の薬理試験のうち、モルモットの実験的ア

アレルギー性腸胃炎(EAE)は自己免疫疾患の1つと考えられ、人における多発性硬化症(MS)との関連性が予想されているモデル疾患である。

6-メチルカプトブリン及びシクロフォスファミド等の公知の免疫抑制剤は中毒量に近い投与量でEAEの発症を抑制するが、投与中止後に漸次病態を回復して再発することが知られている。

本発明の一般式(II)で表わされる化合物は、EAEに対し強い発症抑制及び治癒効果を示し、投与中止後も再発がみられない。また公知の免疫抑制剤の様な組織毒性をもたないため、長期の連続投与によっても重篤な副作用をうける恐れのない化合物であって、MS等の自己免疫疾患に対する本質的な治療薬として極めて有用なものであると考えられる。

一般式(II)で示される化合物は強い細胞膜安定化作用をもち、特に化合物-1は赤血球の加膜溶血試験でメフナム酸、インドメサチンと同等の効

果がみられる。前述の薬理試験にかける化合物-1の投与時期と抑制効果の関係からみて、この化合物の免疫応答に対する抑制作用は少なくともその細胞膜に対する特異的な使用に基づいて、膜作リン脂質と抗原の結合、又は特異的細胞(マストセル等)と抗体との結合の段階等を阻害することによるものと予想される。

EAE、その他の過敏感アレルギーに関する薬理試験の結果から、本発明による化合物が過敏感アレルギー反応が主たる発症の機転と考えられている自己免疫疾患、例えばリウマチ熱、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、流行性全身性結核症、多発性硬化症、アレルギー性胃炎、後天性溶血性貧血、慢性白血球減少症、特発性血小板減少性紫斑病、肺動脈多発性動脈炎及び皮膚筋炎等に対しても、有効な治療薬としてその効果を発揮し得る可能性が明らかにされた。更に、本発明による化合物は化粧品、化学繊維、皮革及び合成

洗剤等によって起る接触アレルギー及び多発免疫にかける組織反応の抑制又は予防にも効果を示すものである。

又、一般式(II)で示される化合物はそのヒスタミン脱炭酸酵素の阻害作用に基づく抗炎症作用だけでなく、種々の即時型のアレルギー性疾患、例えば気管支喘息、枯草熱、蕁麻疹、じん麻疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性胃炎等の治療薬として有用な薬物と考えられる。

本発明の新しい薬物は、免疫学的機序によっておこる即時型及び過敏感アレルギー疾患、特に自己免疫疾患に対して適用され、活性物質として前記一般式(II)で示されたベンズアミド誘導体の1種又は2種以上を含むものである。本発明の免疫疾患治療薬は、固体又は液体の賦形剤と混合して調製され、経口投与又は非経口投与することができ、経口投与用の固体組成物は圧縮剤、カプセル剤、顆粒剤、粉末剤及びトローチ剤を包

含する。これら固体組成物を調製するには、前記一般式(II)で示される化合物の1種又は2種以上を、例えば乳糖、ショ糖、ソルビット、マンニット、デンプン、炭酸カルシウム、アミロペクタン、セルロース誘導体の微小球状体と混合し、必要に応じて適当な填充剤、結合剤等の補助剤を添加することが出来る。又、併用薬水素ナトリウム等の塩基性緩衝液を加えた溶液に懸濁性製剤を施したものは、腸管からの吸収を向上させる効果がある。

経口投与用液体組成物は、例えば、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール等の通常使用される不活性溶媒を含む乳剤、懸濁剤、溶液剤及びシロップ剤を包含する。又、これらの調剤にあたって適当な防腐剤、助溶剤、甘味剤、香料、保存剤等を使用することが出来る。注射剤は希釈剤として滅菌蒸留水が用いられるが、本発明の化合物は一般に脂溶性のため、エタノール、ブ

ロビレングリコール、もしくは生体内で薬理的に作用しない脂肪族アミン類、例えば、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等のアミンアルコール類、又はグルカミン、
 5 ユーノナルグルカミン、グルコサミン及びメナルグルコサミン等の糖アミン類を加えて溶解することが出来る。注射用懸濁液は同様に適当な賦形剤を加えて通常の懸濁注射剤の製法により調製しうる。これら注射用組成物は、例えば、
 10 分散剤、懸濁化剤、無毒化剤、安定化剤の如き慣用の補助剤を加えて処方され、注射用液剤又は注射用懸濁剤として瓶内条件下に調製し、密閉アンブル又はビンに充填される。

非経口投与用の製剤としては、注射用以外に坐剤及び軟膏剤が含まれる。前者はカカオ脂、ラウリン脂、イムヘクセン等の慣用の基剤を用い、必要に応じて界面活性剤、保存剤、その他の補助剤を加え、不発酵の活性物質の微粉末と混合して成る

好ましくは20~500mg、毎日もしくは2~3日おきに投与するのが適当である。注射剤は、筋内注射が好ましいが、必要に応じて皮下、筋内又は関節腔による投与も採用しうる。1日当りの投与量は20~500mgが適当で、2~3回に分けて投与することも出来る。軟膏剤は接触アレルギー及びじん麻疹、湿疹等のアレルギー性皮膚炎の治療及び発症の予防に用いられ、活性物質として1~20%、好ましくは2~10%を含む様に適当な基剤と混合したものをを用い、直接患部に塗布する。

前記一般式(1)で示されるベンズアニリド誘導体は公知の方法により容易に製造することが出来る。例えば、ナリナル酸誘導体のカルボキシル基を脱ヘロゲン体となし、ピリジン、3,5-ジメチルアニリン又はトリエタノールアミン等の存在下に不活性溶媒中で所望のアニリン誘導体と混合させることにより、目的のベンズアニリド誘導体が得られる。又、ナリナル酸誘導体を脱ヘロゲン体とすること

される。後者の基剤としては、脂肪、ラノリン、ワセリン、パラフィン、グリコール類及び高級アルコール類が用いられ、必要に応じて界面活性剤、保存剤等を加えることが出来るが、軟水軟膏又は軟水ワセリン等の乳剤性基剤、又はワセリン、プラスチック等の油性基剤を用いるのが適当であり、微粉末した活性物質と均一に混合することにより調製される。

本発明に基づく医薬用組成物中の活性物質の含量は、使用条件に応じて変えることが出来、必要ならば所望の治療効果が得られる様な比率を制成しなければならない。投与量及び投与回数、投与される疾患の種類、症状、投与経路、患者の年齢及び体重等の条件に基づいて決定される必要があるが、一般に適正な投与量をとる自己免疫疾患の治療に用いる際には比較的長期の連続投与を必要とし、経口投与剤又は坐剤で処置する場合の1日当りの投与量は活性物質とし成人患者で10~500mg、

なく三塩化磷、又は塩化チオニル等の脱水存在下に直接アニリン誘導体と反応させることにより、製造することも出来る。

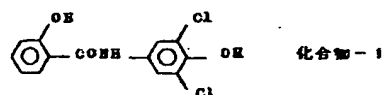
これらの反応において、ナリナル酸誘導体又はその脱ヘロゲン化物の2位が水素基である場合はアセチル基等で保護したのち縮合することが好ましく、反応後必要に応じて常法により脱保護を行うことが出来る。

上記の方法によって得られたベンズアニリド化合物の水素基は必要に応じてカルボン酸、又は脱ヘロゲン化物を適当な脱水剤又は脱ヘロゲン化剤の存在下で反応させ、エステル化することが出来る。

以下この実施例を示す。

(実施例1)

3', 5'-ジクロル-2, 4'-ジヒドロキシベンズアニリドの製造法



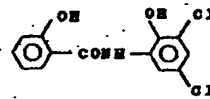
アセチルサリチル酸 2.5g と塩化チオニル 10ml を加え 35℃ で一夜攪拌した後、過剰の塩化チオニルを減圧除去し、その残渣を 10ml のアセトンに溶解し、アセチルサリチル酸塩化物のアセトン溶液を調製する。

2, 6-ジクロロ-4-アミノフェノール 2.57g をアセトン 30ml に溶かし、ピリジン 352ml を加え、この溶液を攪拌しながら、2.5g のアセチルサリチル酸より調製したクロライドのアセトン溶液を滴下する。反応液を減圧濃縮し、残液に酢酸エチルを加えて溶解し、水、ついで 1 規定塩酸水溶液で洗浄した後、酢酸エチルを減圧除去し、残渣にメタノール、2 規定水酸化ナトリウム水溶液各 10ml を加え、数時間攪拌し、しかる後、2 規定塩酸水溶液で酸性にすると白色が析出する。アセトン-水系で再結晶することにより、5', 5'-ジクロロ-2, 4'-ジヒドロキシベンズアニリドの白色針状結晶 0.62g を得る。このものの融点は 217~219℃

で、収率は理論量の 78% である。

【実施例 2】

5', 5'-ジクロロ-2, 4'-ジヒドロキシベンズアニリドの製造法



化合物-2

6-アミノ-2, 5-ジクロロフェノール 1.7g 及び 3, 5-ジメチルアニリン 2.5ml をアセトン 35ml に溶解し、3~5℃ に冷却したのち、アセチルサリチル酸 1.7g より実施例 1 の方法で調製したクロライドのアセトン溶液を滴下する。

反応液を減圧濃縮し、残渣残渣を 2 規定水酸化ナトリウム溶液 30ml を加え置換で洗浄し、取アセチル化を行ったのち、塩酸酸性として生成する塩化物を分離し、活性炭で脱色後、アセトン-水系で再結晶することにより、5', 5'-ジクロロ-2, 4'-ジヒドロキシベンズアニリドの白色針状結晶

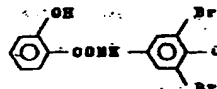
1.4g を得る。

収 率 49%

融 点 222~223℃

【実施例 3】

5', 5'-ジクロロ-2, 4'-ジヒドロキシベンズアニリドの製造法



化合物-12

2, 6-ジブロモ-4-アミノフェノール 2.69g とピリジン 352ml をアセトン 30ml に溶解し、アセチルサリチル酸 2.5g から同様に調製した塩化物のアセトン溶液 10ml を滴下する。

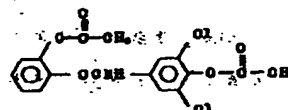
以下、実施例 1 と同様の操作により、5', 5'-ジクロロ-2, 4'-ジヒドロキシベンズアニリドの淡黄色結晶 0.83g を得る。

収 率 78%

融 点 152~153℃

【実施例 4】

2, 4'-ジアセトキシ-5', 5'-ジクロロベンズアニリドの製造法



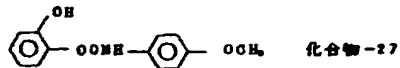
化合物-4

実施例 1 で得られた 5', 5'-ジクロロ-2, 4'-ジヒドロキシベンズアニリド 4g を冷却した無水酢酸 50ml に加え、攪拌しながら濃硫酸 5ml を加え、3~5℃ で 1~2 時間反応を行う。反応後、水 500ml 中に反応液を注入し、析出する白色の塩化物を採取し、水洗、乾燥後メタノールで再結晶すると、2, 4'-ジアセトキシ-5', 5'-ジクロロベンズアニリドの白色針状結晶 3.65g を得る。このものの融点は 154~156℃ で収率は理論量の 73% である。

〔実験例5〕

2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアニリド

の製造法



p-アニシジン 54g、ヒリジン 45g を 200 ml のアセトンに溶解し、重塩で攪拌下にアセチルサリチル酸 5g から調製した酸クロライド溶液を滴下し、更に 1~2 時間攪拌して反応を完了する。

以下実験例 1 と同様の操作により目的とする 2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアニリドが得られる。収得量 42g (収率 62%)、融点 142~143℃である。

〔実験例6〕

2-ヒドロキシ-4-メチル-4'-メトキシベンズアニリドの製造法

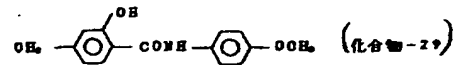
4-~~フニル~~・アセチルサリチル酸 5g を常法により酸クロライドとし、アセトン 50ml に溶解する。

別に、アセトン 125 ml に p-アニシジン 515g とジメチルアニリン 45ml を溶解し、前記アセトン溶液を同時攪拌下に滴下する。更に 2 時間攪拌した後、アセトンを減圧留去し、2N-HaOH 300ml を加え室温で一晩攪拌し、2N-HCl で pH 以下に調整する。生成する沈殿を分離し、ベンゼン-リグロインから再結晶することにより目的とする 4-~~フニル~~ - 2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアニリド 42g を得る。(収率 63%) 融点 140~143℃である。

以下実験例として本発明の免疫疾患治療剤の剤形の製造例を示す。

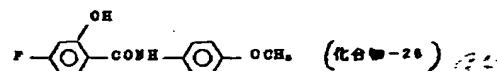
(1) カプセル剤

経口投与に適用されるカプセル剤は、例えば次の様な組成で活性物質 A.I (本発明の一般式 (1) の化合物以下同じ) と賦形剤と均一に混合し



4-メチルアセチルサリチル酸 5g を常法により酸クロライドとした後、200ml のアセトンに溶解する。一方、p-アニシジン 52g、ジメチルアニリン 51g を 100ml のアセトンに溶解し、氷冷攪拌下に前記アセトン溶液を滴下し、更に 1~2 時間攪拌する。反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルに溶解し、実験例 1 と同様の操作により目的とする 2-ヒドロキシ-4-メチル-4'-メトキシベンズアニリドが得られる。収得量 53g (収率 88%)、融点 145~146℃である。

〔実験例7〕

4-~~フニル~~ - 2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアニリドの製造法

硬ゼラチンカプセルに充填することにより調製しうる。

A.I	50mg
乳糖	150mg
でんぷん	40mg
タルク	40mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

(2) 錠剤

圧縮錠剤は、例えば次の様な配合組成で均一に混合し、通常の錠剤製造法により調製する。必要に応じて適当な崩壊性賦形剤を加えることもできる。

A.I	100mg
Na ₂ HPO ₄	100mg
アビセル	75mg
でんぷん	50mg
タルク	7mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg

CMO

1mg 1-Tablet (550mg)

④ 注射剤

本に溶解性の活性物質 (A.I.) は、適量を有機アミンを加えて可溶性にするが、プロピレングリコール等のアルコール類を併用することも可能であり、この場合には有機アミンの必要量を減少することが出来る。例えば、次の薬を配合組成で通常の注射剤の製法により調製しうが、該薬は空気酸化を受け、着色しやすいため強果酸換下に該組成、アンプルに充填する。

A. I. 20g (W/V)

β-ナタリゲルカイン 50g

ベンジルアルコール 10g

亜硫酸ソーダ 0.2g

注射用蒸留水 全量 100% , H₂O-10

⑤ 軟膏剤

ワセリン又はプラスチベース等の油性基剤及び親水軟膏、親水軟膏又は親水ワセリン等の乳

剤性軟膏基剤に活性物質 (A.I.) の微粉末を加えて均一に混合して調製される。

A. I. 5g (W/V)

軟膏基剤 95g

⑥ 坐剤

カカオ脂、ワセリン脂、イムヘリゼン II 等、通常の坐剤投薬的に使用しうる基剤と活性物質 (A.I.) の微粉末を均一に混合し、成型する。

例えば次の薬を組成で通常の坐剤の製造によって調製しうが、必要に応じて適量の保存剤等を加えることが出来る。

A. I. 5g (W/V)

カカオ脂 65g

さらし灰 10g

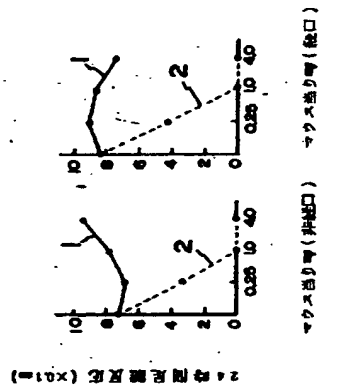
エマルゲン 488 (新薬) 5g

水 15g

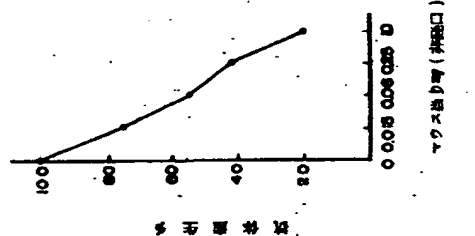
図面の簡単な説明

第 1 図は 5000 倍率により顕微鏡される遊走層アノ

ルギーの増加に及ぼす化合物 1 の影響、縦軸は 24 時間後、マウス足腫脹量 (X_{0.1} =) を示し、横軸はマウス 1 匹当りの化合物 1 の原液内投及び経口投与量を示す。第 2 図はモルメントによる EAR (実験的アレルギー性腸管痙攣) に対する化合物 1 の免疫抑制効果を示す図、図中、①は弱い免疫抑制、②は同程度免疫抑制、③は同程度にも及ぶ免疫抑制、④は弱死免疫、⑤は死亡を示し、FOA は Freund の完全アジュバントを、SP は腫瘍性蛋白を示す。第 3 図は本発明の化合物 1 がマウスの 1 次抗体産生に及ぼす影響を示す。グラフ縦軸は抗体産生の量、横軸はマウス 1 匹当りの化合物 1 の原液投与量を示す。



24 時間後腫脹量 (X_{0.1} =)



特許出願人

財団法人 微生物化学研究会

代理人

矢野 武 (外 1 名)

第 2 図

B.P.値と経路の経過日数		9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
試 験 区 別	B.P.5mmHg及びPCA 投 与	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	B.P.5mmHg及びPCA 投与、化合物-1 10mgを3~21日まで 毎日腹腔内注射	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

注 ○ 経口投与 マヒ ⊗ 両後肢マヒ ⊕ 前肢にも ⊕ 及ぶマヒ ● 死亡

第 1 頁の続き

②発 明 者 高松旦
横浜市戸塚区俣野町1403番地ド
リームハイツ7棟206号
同 森俊朗
藤沢市善行3の6の6